

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/34196 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 41/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10884

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. November 2000 (04.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 53 636.8 9. November 1999 (09.11.1999) DE
199 53 637.6 9. November 1999 (09.11.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): FORSCHUNGSZENTRUM KARLSRUHE
GMBH [DE/DE]; Weberstrasse 5, 76133 Karlsruhe (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KERNERT, Norbert [DE/DE]; Erfurter Strasse 18, 76646 Bruchsal (DE).
SCHLÖSSER, Klaus [DE/DE]; Neckarstrasse 14c, 76344
Eggenstein-Leopoldshafen (DE). FLEIG, Wolfgang
[DE/DE]; Talstrasse 29b, 06120 Halle (DE). LESSKE,
Joachim [DE/DE]; Robert-Blum-Strasse 6, 06114 Halle

(DE). LUCKNER, Martin [DE/DE]; Dölauer Strasse 25,
06120 Halle (DE). BRANDSCH, Matthias [DE/DE];
Hardenbergstrasse 10, 06114 Halle (DE). HAUSE, Gerd
[DE/DE]; Stieger Weg 28, 06120 Halle (DE). PASCHKE,
Reinhard [DE/DE]; Gartenstrasse 28, 06179 Langenbo-
gen (DE). ARNOLD, Manfred [DE/DE]; Carlsberger
Weg 43, 06667 Leißling (DE). FRANK, Willy [DE/DE];
Dorfstrasse 69a, 06246 Großgräfendorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: FORSCHUNGSZENTRUM
KARLSRUHE GMBH; Stabsabteilung Patente und
Lizenzen, Postfach 3640, 76021 Karlsruhe (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/34196 A2

(54) Title: MIXTURE CONTAINING RARE EARTHS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SELTENE ERDEN ENTHALTENE MISCHUNG UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a mixture containing rare earths. The aim of the invention is to provide neutron-activated radioactive materials that are easy to produce and handle and that can be used for a wide range of different applications. To this end, a homogeneously, finely dispersed mixture of thulium oxide and a matrix material is provided.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Seltene Erden enthaltene Mischung. Aufgabe der Erfindung ist es, einfach herstellbare und gut handhabbare neutronenaktivierte radioaktive Materialien zu finden, die für die verschiedensten Anwendungen einsetzbar sind. Gelöst wird diese Aufgabe durch eine homogene feinverteilte Mischung von Thuliumoxid mit einem Matrixmaterial.

BEST AVAILABLE COPY

- 1 -

Seltene Erden enthaltene Mischung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft eine Seltene Erden enthaltene Mischung und deren Verwendung.

Es sind radioaktive Medizinprodukte bekannt, die z. B. in Form von Stents zur Gallensaftdrainage bei tumorbedingten Stenosen eingesetzt werden. Bei den bisher bekannten Produkten werden Metalle als Strahlenquelle benutzt, die z. B. in Form einer Drahtspirale direkt in Körperhöhlen, wie den Gallengang eingeführt werden (EP 539 165), oder sich im Inneren eines Stents/Katheters befinden (EP 801 961). Zur Verhinderung mechanischer Beschädigungen werden die radioaktiven Quellen gewöhnlich ummantelt (EP 778 051). Dabei ist die mechanische Belastbarkeit der metallischen Strahlenquellen gering sobald sie eine bestimmte Dicke überschreiten, so daß z. B. Spulen aus dünnem Draht verwendet werden müssen. Auch verringern die im Inneren liegenden Strahlenquellen das freie Volumen von Stents/Kathetern, so daß diese relativ leicht verstopfen. Die beschriebenen Lösungen sind zudem relativ aufwendig und teurer und deshalb für die Praxis wenig geeignet.

Patent EP 778 051 beschreibt die Verarbeitung von metallischem Thulium zu einem Draht, der nach Radioaktivierung als Strahlenquelle geeignet ist. Metallisches Thulium ist jedoch eine instabile Verbindung, die durch Wasser und Körperflüssigkeiten zersetzt wird. Das metallische Thulium muß deshalb von einem Mantel aus z. B. Titan umgeben werden, der den Kern vor mechanischen und chemischen Einflüssen schützt. Für die Herstellung des Thulium-haltigen ummantelten Drahtes ist ein aufwendiges Verfahren notwendig. Es umfaßt das Herstellen von Kern und Hülle, das Ziehen des doppelten Drahtes auf den gewünschten Durchmesser, das Schneiden auf die gewünschte Länge und das sorgfältige Verschmelzen der Enden, bei dem der Kern vollständig vom Mantel umhüllt werden muß.

- 2 -

Zudem ist bekannt, die Stents mit einem Antigen zu beschichten und einen radiomarkierten Antikörper an das Antigen zu binden (WO 98/43694). Ihre Herstellung ist jedoch aufwendig und teurer, weshalb sie keinen Eingang in die Routine der Klinik gefunden haben.

In WO 92/03170 wird vorgeschlagen, Mikrokugeln, die aus radioaktivem Material umhüllt von mehreren Schichten bestehen, als solche oder in einem Band oder Draht enthalten einzusetzen. Hierzu ist es jedoch erforderlich, diese Mikrokugeln aufwendig herzustellen.

Der in den Patentansprüchen angegebenen Erfindung liegt das Problem zugrunde, einfach herstellbare und gut handhabbare neutronenaktivierbare oder neutronenaktivierte, radioaktive Materialien zu finden, die für die verschiedensten Anwendungen einsetzbar und entsprechend anpassbar sind.

Dieses Problem wird durch die in den Patentansprüchen angegebenen Merkmale durch neue mittels Neutronen radioaktivierbare Materialien gelöst, die mindestens eine Verbindung der Seltenen Erden und/oder Thuliumoxid homogen und fein verteilt in einem Matrixmaterial enthalten.

Durch die Radioaktivität des mit Neutronen behandelten Materials wird das Wachstum von Tumorzellen begrenzt bzw. ein Rezidiv von narbigen Stenose (Hemmung von Fibroblastenwachstum) verhindert.

Der Einsatz von Radioaktivität gebunden an ein geeignetes Matrixmaterial ermöglicht es, die Radioaktivität vor Ort zu dosieren und speziell bei ihrer Anwendung in der Medizin Kollateralschäden zu vermeiden.

Die Verwendung einer inerten Verbindung der Seltenen Erden oder des inerten Thuliumoxids gewährleistet, daß es bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder -geweben zu keinen unerwünschten Reaktionen kommt, die eine Veränderung des Materials oder eine che-

- 3 -

mische Schädigung des Körpers hervorrufen. Thuliumoxid ist wasserunlöslich und gut körperverträglich. Partikel unterschiedlicher Größe dieser Substanz sind einfach zu verarbeiten und mit unterschiedlichen Matrixmaterialien (u. a. Polyethylen, Polyamid, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyvinylidenfluorid, Silikon und PMMA (hochverdichtetes Plexiglas)) mischbar. Das Matrixmaterial dient dazu, das Thuliumoxid homogen aufzunehmen und bei geeigneter äußerer Formgebung dauerhaft zu umschließen.

Bei der Verwendung von Thulium ist von Vorteil, daß es in der Natur nur in Form eines stabilen Isotops vorkommt und damit durch die Radioaktivierung nicht eine unübersichtliche Zahl von radioaktiven Isotopen entsteht. Ferner handelt es sich bei dem Zerfallsprodukt ^{170}Yb ebenfalls um ein stabiles Isotop, so daß kein weiterer Kernzerfall auftritt. Weiterhin zerfällt ^{170}Tm überwiegend unter Abgabe einer β -Strahlung, die aufgrund ihrer Reichweite für zahlreiche Anwendungen geeignet ist. Der geringe Anteil (ca. 2,5 % der Gesamtaktivität) von γ -Strahlung ist hinsichtlich der von ihr ausgehenden Gefahr für gesundes Gewebe, das den zu bestrahlenden Tumor bzw. das zu bestrahlende Zielgebiet umgibt, wegen der geringen Intensität der γ -Strahlung aus strahlenmedizinischer Sicht zu vernachlässigen.

Von Vorteil ist weiterhin, daß die hergestellten Bauteile und Endprodukte nach Abklingen der Radioaktivität (z. B. nach Überschreiten der Lagerzeit) erneut auf die selbe Art und Weise radioaktiviert und wieder verwendet werden können. Desgleichen ist ein Recycling der verwendeten Materialien möglich, um damit andere oder gleiche Produkte nach Vermahlen und Neuextrusion sowie Radioaktivierung herzustellen.

Durch die Radioaktivierung mittels Neutronenbehandlung wird der Kern des Thulium-169 in einen instabilen Zustand versetzt und das neu entstandene Isotop Thulium-170 zerfällt aus diesem instabilen Zustand mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Monaten

- 4 -

(128,6 Tagen) unter Abgabe von β -Strahlung und γ -Strahlung. Aufgrund des hohen Kerndurchmessers eignet sich Thulium besonders, zusätzliche Neutronen aufzunehmen. Die erste β -Fraktion (rel. Intensität etwa 81,6 %) hat eine Energie von maximal 986 keV (durchschnittliche Energie 323,1 keV), die zweite Fraktion (rel. Intensität von etwa 18,3 %) eine Energie von maximal 883 keV (durchschnittliche Energie von 290,5 keV). Die ausgesandten β -Strahlen haben im Gewebe eine Reichweite von wenigen Millimetern.

Zusätzlich zu der β -Strahlung wird eine relativ weiche γ -Strahlung (Bremsstrahlung, 84 keV) emittiert, die in ihren Eigenschaften der Röntgenstrahlung ähnelt. Diese γ -Strahlung hat im Gewebe eine größere Reichweite.

Der Anteil des Thuliumoxids, der dem Matrixmaterial zugesetzt wird, hat einen Prozentsatz von 0,1 bis 25 %. Bei Zusatz von mehr als 25 % der seltenen Erden würden zum einen die Materialkosten steigen und zum anderen die mechanischen Eigenschaften des Matrixmaterials sich zum Beispiel durch erhöhte Brüchigkeit verändern. Bei einem niedrigeren Anteil als 0,1 % würden sich die notwendigen Bestrahlungszeiten im Neutronenfluß zu stark verlängern. Durch zu lange Bestrahlungszeiten wird aber die Bestrahlung zu teuer und es könnten mechanische Schäden des Matrixmaterials auftreten.

Ein Thuliumanteil von 4 bis 6 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial ist aus diesen Gründen günstig.

Als Matrixmaterial eignen sich die unterschiedlichsten Materialien, wie z. B. Kunststoffe wie Polyethylen, Polyamid, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyvinylidenfluorid, PMMA oder Silikon, auch mit Verstärkung durch Faserwerkstoffe, Glas, Polymere, Keramik, Metalle und ihre Legierungen, Teflon, Glasfasern, Kohlefasern, Zahn- und Knochenzement, Silikonverbindungen sowie organische und bioorganische Verbindungen. Voraussetzung

- 5 -

für das Matrixmaterial ist nur, daß es sich mit der inerten Verbindung der Seltenen Erde (als stabiles oder instabiles Isotop) mischen läßt, dabei die geforderten mechanischen Eigenschaften behält und die nötige chemische Stabilität insbesondere gegenüber Körperflüssigkeiten aufweist. Durch die Vielzahl der möglichen Matrixmaterialien ist es in den meisten Fällen möglich, auf die bereits für die jeweilige Anwendung, insbesondere medizinische, verwendeten und in ihren Eigenschaften bekannten Materialien zurückzugreifen und diese nur mit einer geeigneten Menge der inerten Verbindung von Seltenen Erden zu vermischen und anschließend zu radioaktivieren. Zum Beispiel können aus Thuliumoxid mit kohlefaserhaltigen Kunststoffen gemischt Herzklappen hergestellt werden oder Stents und Katheter aus Thuliumoxid mit Polyethylen.

Für die Anwendung bei Endoprothesen im Bereich der Gallenwege und des Pankreasgangs hat sich Polyethylen aufgrund seiner Flexibilität, Haltbarkeit, Resistenz gegenüber Körperflüssigkeiten, günstigen Kosten, und einfachen Verarbeitungsmöglichkeiten als vorteilhaft erwiesen.

Den neutronenaktivierbaren radioaktiven Materialien können Röntgenkontrastmittel zugesetzt werden, um die Lage daraus hergestellter Endoprothesen mittels Röntgendurchleuchtung bestimmen bzw. korrigieren zu können. Als Kontrastmittel eignen sich z. B. Bariumsulfat, Quecksilbersulfid oder Bismutsubcarbonat. Bei Verwendung von Teflon (fluorierte Matrix) ist zur Sichtbarmachung im MRT kein zusätzliches Kontrastmittel erforderlich. Vorteilhaft für eine gute Kontrastgebung in der Röntgendurchleuchtung ist ein Kontrastmittelgehalt von z. B. mehr als 10 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial. Ein Gehalt von mehr als 40 % führt zu einer zu starken Veränderung der mechanischen Eigenschaften, z. B. im Hinblick auf Sprödigkeit und Flexibilität, so daß der Kontrastmittelanteil am Endprodukt bei 10 bis 40 % liegen sollte.

Das radioaktivierbare Material, bestehend aus Matrix und Thuliumoxid (und ggf. Kontrastmittel), oder daraus hergestellte Endprodukte können vor oder nach der Aktivierung mit weiteren radioaktivierbaren, radioaktiven oder nicht radioaktiven Materialien oder Bauteilen kombiniert werden.

Je nach beabsichtigtem Effekt können dafür verschiedene Substanzen mit unterschiedlicher Halbwertszeit, Strahlungsart und -energie kombiniert werden. Beispielsweise wäre die Kombination mit weiteren seltenen Erden mit geringer Halbwertszeit sinnvoll, um eine hohe Initialdosis setzen zu können. Weiterhin ist es möglich, durch verschiedene Verfahren Radioaktivität in den Werkstoff einzubringen, z. B. durch zusätzliche Implantation von ^{32}P in die Oberfläche.

Je nach Problemstellung kann es günstig sein, nur den Teil des Katheters radioaktiv zu halten, der in direktem Kontakt zu der zu behandelnden narbigen Stenose oder Tumorstenose kommt.

Zur Versteifung der Stents oder zum Erreichen bestimmter mechanischer Eigenschaften kann dabei das Material auf einen inerten Träger aufgebracht werden, beispielsweise Kunststoffe oder Metalle bzw. Metallgitter.

Es ist vorteilhaft, die Aktivierung der Stents durch Neutronen nach medizinisch zugelassener Sterilisation und steriler Verpackung vorzunehmen, weil dadurch weitere Handhabungs- und Produktionschritte mit radioaktiven Materialien vermieden werden können. Die vorhandene γ -Strahlendosis bei der Neutronenbestrahlung im Reaktor erzielt ebenfalls eine sterilisierende Wirkung.

Die Höhe der später emittierten Radioaktivität kann nicht nur durch den Gehalt an Thuliumoxid reguliert und voraus berechnet werden, sondern ist auch durch Veränderung von Dauer und Intensität der Neutronenstrahlung möglich. So steigt die erzielte Radioaktivität im für technische und medizinische Anwendungen re-

- 7 -

levanten Bereich proportional zur Bestrahlungszeit an. Dies geht auch am Beispiel Thuliumoxid aus der folgenden Näherungsformel zur Berechnung der resultierenden Radioaktivität pro cm Probenlänge hervor: $A = n \sigma \phi \ln 2 \ t / T_{1/2}$ (n = Anzahl der Tm-Atome/cm; σ = 105 barn = $105 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$; $T_{1/2}$ = Halbwertszeit = 128,6 d; ϕ = $1,85 \times 10^{12} \text{ N / cm}^3$; t = Bestrahlungszeit).

Das radioaktivierte Material bzw. die radioaktivierten Endoprothesen sind gut körperverträglich und dienen als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier. Die durch die Radioaktivierung vom Endprodukt ausgehende β - und γ -Strahlung kann prinzipiell das Zellwachstum z. B. von Tumorzellen, Fibroblasten und Bakterien hemmen.

Ziel ist es, zunächst das Zellwachstum eukaryotischer Zellen zu hemmen sowie u. U. auch ruhende eukaryotische Zellen abzutöten. Um außerdem prokaryotische Zellen, wie Bakterien und Pilze, abzutöten bzw. ein weiteres Wachstum zu verhindern sind deutlich höhere Dosen als bei eukaryotischen Zellen erforderlich. Dies ist für einzelne Anwendungen im menschlichen Körper, z. B. um eine Besiedelung der Implantatoberfläche mit prokaryotischen Organismen zu verhindern, auch in Kombination mit anderen Verfahren wie z. B. einer Silberbeschichtung oder einer antibiotischen Therapie von Bedeutung. Durch den exponentiellen Abfall der applizierten Dosis bei zunehmenden Abstand vom Stent wird ein Effekt auf prokaryotische Zellen insbesondere auf der Implantatoberfläche erzielt.

Stents in Form von Schläuchen dienen als Endoprothesen dazu, röhrenförmige Hohlgorgane, wie Gallenwege oder die Luftwege durchgängig zu halten.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung des Materials

Polyethylen, dessen Rezeptur zur Herstellung von Gallengang- und Pankreasgangendoprothesen zugelassen ist, wird 5 % Thuliumoxid (Tm_2O_3) in Pulverform (handelsüblich oder in einer Kugelmühle fein vermahlen) sowie 20 % $BaSO_4$ als Kontrastmittel zugesetzt. Dabei findet eine innige Vermischung statt. Beim Aufschmelzen (Erwärmen auf etwa 200° C) bleiben die feingemahlten Teilchen in der Mischung suspendiert und sind nach dem Abkühlen des Polymers homogen in der Masse verteilt und vom Kunststoff fest umschlossen.

Beispiel 2

Herstellung eines Gallengangstents

Aus dem aufgeschmolzenen Kunststoff gemäß Beispiel 1 wird durch eine Spritzgußmaschine (Extruder) ein Schlauch mit einem Innendurchmesser von 2,5 mm und einer Wandstärke von 0,25 bis 0,5 mm hergestellt. Dieser Schlauch wird anschließend zu einer Endoprothese in den üblichen Abmessungen weiterverarbeitet, indem er auf eine Länge von 5 bis 10 cm geschnitten wird. An beiden Enden dieser Stücke werden Teile eines Kunststoffschlauches mit den selben Durchmessern angeschweißt, die ohne Zusatz von Thuliumoxid hergestellt wurde. Bei einem insgesamt 14 cm langen Stent ist das dem Duodenum zugewandte Ende in einer Länge von 4 cm Thuliumoxid-frei, um Schäden an der Darmmukosa und anderen Geweben zu vermeiden. Das der Leber zugewandte Ende ist ebenfalls auf einer Länge von 2 cm Thuliumoxid-frei gehalten. An beiden Enden des Rohlings wird ein Span abgehoben, der wie ein Widerhaken wirkt und die Verankerung des Stents im Gallengang ermöglicht.

Die Stents werden in Kunststoffbeutel verschweißt und mit Ethylenoxid sterilisiert. Anschließend werden sie in einem Kernreaktor durch Bestrahlung mit Neutronen aktiviert. Die danach durchgeführte Ausgangskontrolle vermisst das Spektrum der ausgesandten Strahlung und deren Intensität.

Um eine Aktivität von z. B. 18 μCi pro cm Schlauchlänge bei einem Gewichtsanteil von 4,38 % ^{169}Tm zu erhalten, muß bei einem Neutronenfluß von etwa $2 \times 10^{12} \text{ n/cm}^2/\text{sec}$ über etwa 135 min bestrahlt werden. Um eine Proliferationshemmung bei Tumorzellen zu erreichen, ist eine Aktivität von 15 $\mu\text{Ci/cm}^2$ in vitro ausreichend.

Beispiel 3

Um das Zellwachstum z. B. von Tumorzellen oder Fibroblasten im Abstand von 2 bis 3 mm zu einem radioaktiven Thuliumoxid-haltigen Kunststoffröhrchen mit einem Durchmesser von etwa 3 mm in vitro zu hemmen, sind je nach der Strahlensensibilität der Zellart ungefähr 6 bis 20 $\mu\text{Ci/cm}$ Röhrchenlänge erforderlich. Um ruhende eukaryotische Zellen im selben Versuchsaufbau abzutöten, sind höhere Strahlungsdosen erforderlich. Diese betragen je nach Strahlensensibilität der Zelle ungefähr 12 bis 50 $\mu\text{Ci/cm}$ Schlauchlänge.

Das neutronenaktivierbare Material, bestehend aus Matrix und der inerten Verbindung von Seltenen Erden kann vor oder nach der Aktivierung mit weiteren radioaktivierbaren, radioaktiven oder nicht radioaktiven Materialien oder Bauteilen kombiniert werden. Je nach beabsichtigtem Effekt können dafür verschiedene radioaktive oder radioaktivierbare Substanzen mit unterschiedlicher Halbwertszeit, Strahlungsart und -energie eingesetzt werden. Beispielsweise wäre die Kombination mit weiteren inerten Verbindungen der Seltenen Erden mit geringer Halbwertszeit sinnvoll, um eine hohe Initialdosis setzen zu können. Weiterhin ist es möglich, durch verschiedene Verfahren zusätzlich Radioaktivität in den Werkstoff einzubringen, z. B. durch Implantation von ^{32}P in die Oberfläche.

Die neutronenaktivierten, radioaktiven Materialien sind als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier einsetzbar.

- 10 -

Sie eignen sich als Medizinprodukte wie Implantate, z. B. für chirurgisch tätige Disziplinen, Endoprothesen, Katheter, Stents, zur gezielten Embolisation von malignen Raumforderungen, zur äußerlichen Anwendung auf der Haut, als Bestandteile von künstlichen Herzklappen oder als Plomben im Bereich der Augenheilkunde.

Stents oder Katheter aus radioaktiven Materialien eignen sich zur Anwendung im arteriellen, venösen, peritonealen, periduralen, cerebralen (Ventrikeldrainage) Bereich.

Je nach Problemstellung kann es günstig sein, nur einen Teil eines Schlauchstückes aus Kunststoff mit Thuliumoxid als radioaktivierbarer Komponente zu fertigen und diesen mit einem Thuliumfreien Schlauch zu verschweißen.

Zur Materialeinsparung und/oder zur Verminderung der γ -Strahlenkomponente kann das Material auf einen inerten Träger aufgebracht werden, wie z. B. auf Kunststoffe, Metalle oder Metallgitter.

Von Vorteil ist, daß eine medizinisch zugelassene Sterilisation und die sterile Verpackung der Medizinprodukte vor der Aktivierung durch Neutronen erfolgen kann. Dadurch werden Handhabungs- bzw. Produktionsschritte mit schon radioaktiven Materialien vermieden.

Die Höhe der später emittierten Radioaktivität kann nicht nur durch den Gehalt der inerten Verbindung der seltenen Erde reguliert und voraus berechnet werden, sondern dies ist auch durch Veränderung der Dauer und Intensität der Neutronenstrahlung möglich. So steigt die erzielte Radioaktivität - in dem für technische und medizinische Anwendungen relevanten Bereich - proportional zur Bestrahlungszeit an. Dies geht am Beispiel von Thuliumoxid auch aus der folgenden Näherungsformel zur Berechnung der resultierenden Radioaktivität pro cm Probenlänge hervor: $A = n \sigma \phi \ln 2 t / T_{1/2}$, wobei n = Anzahl der Tm-Atome/cm, σ = 105 barn =

- 11 -

$105 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$, $T_{1/2}$ = Halbwertszeit = 128,6 d, $\phi = 1,85 \times 10^{12} \text{ N / cm}^3$, t = Bestrahlungszeit.

Für die medizinische und technische Anwendung sind mehrere Aktivitätsbereiche von Interesse, auf die die Radioaktivität eingestellt werden soll. Ein Ziel ist es, die Radioaktivität so zu dosieren, daß das Wachstum von eukaryotischen Zellen verhindert wird.

Um das Zellwachstum z. B. von Tumorzellen oder Fibroblasten im Abstand von 2 - 3 mm zu einem radioaktiven Thuliumoxid-haltigen Kunststoffröhrchen mit einem Durchmesser von etwa 3 mm in vitro zu verhindern, sind je nach der Strahlensensibilität der Zellart ungefähr 6 - 35 $\mu\text{Ci/cm}$ Schlauchlänge erforderlich. Um ruhende eukaryotische Zellen im selben Versuchsaufbau abzutöten, sind höhere Strahlungsdosen erforderlich. Diese betragen je nach Strahlensensibilität der Zelle ungefähr 12 - 80 $\mu\text{Ci/cm}^2$ Materialoberfläche.

Weiterhin kann es Ziel sein, auch prokaryotische Zellen, wie Bakterien und Pilze, abzutöten bzw. ein weiteres Wachstum zu verhindern. Dies ist für einzelne Anwendungen im menschlichen Körper von Bedeutung, z. B. um eine Besiedelung der Implantatoberfläche mit prokaryotischen Organismen zu verhindern und deren Folgen, wie septische Embolien, Abszessbildung und Fokulentstehung für weitere Infektionen zu vermeiden, zumal Implantatinfektionen bisher schwer behandelbar sind. Hierfür ist eine Neutronenbestrahlung, bis zu einer Radioaktivität von 500 $\mu\text{Ci/cm}^2$ Materialoberfläche günstig. Auch die Kombination dieser Materialien mit anderen Verfahren wie einer Silberbeschichtung oder einer antibiotischen Therapie ist möglich.

Dabei ist zu beachten, daß durch den exponentiellen Abfall der applizierten Dosis ein Effekt auf prokaryotische Zellen insbesondere auf der Implantatoberfläche erzielt wird und die Wirkung

- 12 -

auf nicht direkt anliegende eukaryotische Zellen deutlich geringer ist.

Auch für die Verhinderung von Keimansiedlungen auf Teilen von medizinischen Anlagen oder Geräten sind diese Materialien von Bedeutung. Für diesen Einsatzzweck ist eine Neutronenbestrahlung, bis zu einer Radioaktivität von $20000 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ Materialoberfläche sinnvoll.

Diese Wirkung ist vor allem bei Bauteilen von Nutzen, die nicht kurzfristig austauschbar sind, dennoch aseptische Kriterien erfüllen müssen, z. B. weil sie in Kontakt mit organischen Materialien kommen. Anwendungsbeispiele sind zum Beispiel Filteranlagen, Schlauchsysteme, Sammelbehälter usw..

Weitere Ausführungsbeispiele

Beispiel 4

In Form von kleinen Kügelchen aus Kunststoff eignen sich die Materialien zur gezielten Embolisation über einen arteriellen Zugang in einen Tumor oder eine Metastase, um dort im Kapillargebiet hängen zu bleiben und auf diese Weise eine lokale Wachstumshemmung zu erreichen. Vorteil hierbei ist, daß sich die Wirkung im Vergleich zur Embolisation mit nicht radioaktiven Substanzen (z. B. Stärkepartikeln) über die mechanische und nutritive Wirkung einer gestörten Blutversorgung hinaus auch auf Zellen auswirkt, die im Randbereich des Tumors sitzen und von anderen Gefäßen mit versorgt werden. Aufgrund der relativ langen Halbwertszeit von etwa 4 Monaten bei Thuliumoxid können auch ruhende Tumorzellen, die wesentlich weniger strahlensensibel als proliferierende Zellen sind, erreicht werden. Damit sinkt die Rezidivquote gegenüber einer punktuellen externen Bestrahlung oder einer Embolisation mit Substanzen kürzerer Halbwertszeit. Es ist eine langfristige Vermeidung eines Lokalrezidives möglich.

Die Anwendung der gezielten Radioembolisation ist im Gegensatz zur konventionellen Embolisation jedoch nicht nur auf arterielle Stromgebiete begrenzt, sondern auch zum Beispiel auf dem Lymphweg möglich. So lassen sich lymphogene Metastasen eines malignen Melanoms an einer Extremität durch Injizieren von radioaktiven, Thuliumoxid-haltigen Polyethylenkügelchen behandeln. Vorteil ist hier, daß sich die Radioaktivität entsprechend der Metastasierungswege ausbreitet und deshalb zielgenau appliziert werden kann. Dadurch sind die erforderlichen Strahlungsdosen erheblich geringer als bei einer externen Bestrahlung.

Zur Herstellung dieser Partikel wird körperverträglichem Polyethylen 5 % fein vermahlenes Thuliumoxid zugesetzt. Das Thuliumoxid ermöglicht die spätere Radioaktivierung. Beim Aufschmelzen (Erwärmen auf etwa 200 °C) bleiben die feingemahlenen Teilchen in der Mischung suspendiert und sind nach dem Abkühlen des Polymers homogen in der Masse verteilt und vom Kunststoff fest umschlossen. Aus diesem Material werden kleine Polyethylenpartikel mit einem Durchmesser von z. B. 30 - 100 μm hergestellt. Das Material kann auch unter vorhergehender Abkühlung vermahlen werden. Die gewünschte Partikelgröße wird durch Filtrations- oder Siebevorgänge selektiert. Die Partikel werden anschließend durch Neutronenbeschuß in einem Kernreaktor radioaktiviert.

Beispiel 5

Kunststoffen, deren Rezeptur zur Herstellung von Harnröhren- und Harnleiterkathetern zugelassen ist, wird 5 % in einer Kugelmühle fein vermahlenes Thuliumoxid zugesetzt. Beim Aufschmelzen (Erwärmen auf etwa 200 °C) bleiben die feingemahlenen Teilchen in der Mischung suspendiert und sind nach dem Abkühlen des Polymers homogen in der Masse verteilt und vom Kunststoff fest umschlossen.

Aus dem geschmolzenen Kunststoff wird durch eine Spritzgußmaschine (Extruder) ein Schlauch mit z. B. einem Innendurchmesser von 2,5 mm und einer Wandstärke von 0,25 mm hergestellt. Dieser

- 14 -

Schlauch wird anschließend zu einem Doppel-J-Katheter in den üblichen Abmessungen weiterverarbeitet, indem er auf eine Länge von 5 - 10 cm geschnitten wird. An beiden Enden dieser Stücke werden Teile eines Kunststoffschlauches mit den selben Durchmessern angefügt, der ohne Zusatz von Thuliumoxid hergestellt wurde. Beide Enden werden in J-Form (z. B. durch Biegen unter Wärmebehandlung) gebracht, um den Katheter später in der richtigen Position zu halten. Dabei wird der Teil des Katheters radioaktiviert, der in direkten Kontakt zu der zu behandelnden narbigen Stenose oder Tumorstenose kommt. Durch die Radioaktivität wird ein Rezidiv der narbigen Stenose (Hemmung von Fibroblastenwachstum) verhindert bzw. das Wachstum von Tumorzellen begrenzt. Die Stents werden in Kunststoffbeutel eingeschmolzen und mit Ethylenoxid sterilisiert.

Der Vorteil liegt zugleich in der Reduktion der Keimbesiedelung auf der Oberfläche des Katheters.

Beispiel 6

Materialien, z. B. faserverstärkten Kunststoffen (z. B. Kohlefasern), die zum Einsatz bei Herzklappensegeln zugelassen sind, wird in einer Kugelmühle fein vermahlenes Thuliumoxid z. B. mit einem Gewichtsanteil von 0,5 - 3 % zugesetzt. Beim Aufschmelzen bleiben die feingemahlenen Teilchen in der Mischung suspendiert, homogen verteilt und können nach dem Zufügen des Faseranteils in die gewünschte Form gebracht werden. Das Thuliumoxid ist nach Abkühlen des Polymers homogen in der Masse verteilt und von der Matrix fest umschlossen. Das Werkstück wird anschließend durch Neutronenbeschuß in einem Kernreaktor radioaktiviert.

Mit einem solchen radioaktiven Herzklappensegel kann vermieden werden, daß sich Bakterien festsetzen und die Ausbildung eines septischen Thrombus verursachen. Aufgrund der starken Bewegungen der Klappensegel neigen insbesondere dort lokalisierte Thromben, als Emboli in andere Gebiete zum Beispiel das Gehirn abzuwandern und dort Infarkte zu verursachen. Durch die β -Strahlung des radioaktiven Materials ist eine hohe Oberflächendosis zu errei-

- 15 -

chen, die eine Keimbesiedlung verhindert. Zudem hat ein mechanisches Klappensegel keinen direkten Kontakt zum Herzmuskelgewebe, so daß aufgrund der geringen Reichweite z. B. bei ^{170}Tm die Schädigung der Herzmuskelzellen vernachlässigbar gering ist. Ein solches Herzklappensegel kann mit nichtradioaktiven Bauteilen zu einer Herzklappe kombiniert werden.

Beispiel 7

Chirurgischen Implantaten wie Schrauben, Platten, Gelenke und Gelenkteile, die entweder aus Kunststoff mit oder ohne Faserverstärkung oder aus Metallegierungen oder aus Kombinationen beider Werkstoffe bestehen, wird fein vermahlendes Thuliumoxid z. B. mit einem Gewichtsanteil von 0,5 - 10 % zugesetzt. Kombinationen der beiden Werkstoffe sind z. B. in Form eines Metallkernes mit umgebendem Thuliumoxid-haltigen Kunststoffmantel möglich. Als Kunststoffe eignen sich hierfür z. B. insbesondere duroelastische Materialien und solche, die eine hohe Schlag- und Bruchfestigkeit aufweisen. Als Beispiel wären z. B. Polyethylen-HD-Verbindungen und Polyarylamid-Verbindungen zu nennen. Beim Aufschmelzen bleiben die feingemahlenden Verbindungen in der Mischung suspendiert und homogen verteilt und werden in Spritzgußtechnik z. B. um einen Metallkörper im Zentrum gespritzt. Das Werkstück wird anschließend durch Neutronenbeschuß in einem Kernreaktor radioaktiviert.

Beispiel 8

Vielfältige Anwendungsmöglichkeiten der radioaktiven Materialien gibt es am menschlichen Auge, da Operationen aufgrund der räumlichen Nachbarschaft hoch differenzierter Gebiete z. B. bei Tumoroperationen wie Retino- und Melanoblastomen oft mit einem Verlust der Organfunktion oder einer Einschränkung der Sehfähigkeit verbunden sind. Auf der anderen Seite ist es oft nicht möglich, entzündliche oder proliferative Prozesse an der Netzhaut und Aderhaut (z. B. Periphlebitis retinae, Panarteriitis nodosa, Thrombangitis obliterans, diabetische Retinopathie) mit den herkömmlichen medikamentösen Therapien und invasiven Netzhautbe-

- 16 -

handlungen wie Kryo- oder Laserkoagulation, die ja nur punktuelle Vernarbungen bewirken, flächendeckend zu behandeln.

Für beide Indikationen ist es möglich, radioaktive, Thuliumoxid-haltige (z. B. mit einem Thuliumoxidanteil von 0,1 - 10 %) Plomben aus Kunststoff, z. B. Polyethylen, transparenten Silikonpolymeren oder auch thermoelastischen Kunststoffen außen an das Auge anzunähen bzw. innen der Netzhaut anliegend zu befestigen, um proliferative Prozesse zu stoppen, die zu weiteren Netzhautschädigungen führen können. Aber auch Netzhauttumoren wie Retinoblastome, die sich aufgrund ihrer Größe einer Visus-erhaltenden Operation entziehen, können durch solche Plomben präoperativ, postoperativ oder als alleinige Maßnahme behandelt werden. Durch die Radioaktivität können insbesondere auch einzelne infiltrativ wachsende Tumorzellen erreicht werden, die sich ansonsten einer Behandlung entziehen würden. Insbesondere Thuliumoxid erscheint hier aufgrund der Reichweite seiner β -Strahlung von wenigen Millimetern, der Halbwertszeit, die eine längere Applikation ermöglicht, um auch ruhende Zellen abzutöten, und dem geringen Anteil an γ -Strahlung, die ja eine Linsentrübung hervorrufen kann, besonders geeignet und den herkömmlichen Bestrahlungsarten überlegen. Beim Aufschmelzen bleibt die feingemahlene Thuliumoxidverbindung in der Kunststoff-Mischung suspendiert und homogen verteilt. Die Mischung wird in z. B. in Spritzgußtechnik in die gewünschte Form gebracht und das Werkstück anschließend durch Neutronenbeschuß in einem Kernreaktor radioaktiviert.

Beispiel 9

Die radioaktiven Materialien eignen sich zum Einsatz bei Tumoren, die sich aufgrund ihrer Lage, Ausdehnung, Infiltration oder des Allgemeinzustandes des Patienten einem kurativen operativen Verfahren entziehen. Als Beispiel sind hier Tumoren der Haut, wie Basaliome, Melanome oder Spinaliome, aber auch der Weichteile zu nennen. Zur Behandlung dieser Tumoren und insbesondere von kleinen makroskopisch nicht sichtbaren Absiedlungen im Randbereich ist es möglich, praeoperativ, postoperativ oder auch als alleinige Therapie ein radioaktives Thuliumoxid-haltiges Werk-

- 17 -

stück z. B. in Form eines Plättchens aus thermoelastischen Kunststoffen oder Polyethylen als Matrixmaterial bei einem Thuliumgehalt von 0,1 - 10 % aufzunähen bzw. anzubringen. Für unebene anatomische Verhältnisse lassen sich leicht verformbare, gelartige oder flüssige Kunststoffsstoffpolymere wie z. B. Silikonpolymere mit dem selben Thuliumanteil einsetzen. Beim Aufschmelzen bleibt die feingemahlene Thuliumoxidverbindung in der Kunststoff-Mischung suspendiert und homogen verteilt und wird z. B. in Spritzgußtechnik in die gewünschte Form gebracht. Das Werkstück wird anschließend durch Neutronenbeschuß in einem Kernreaktor radioaktiviert. Vorteil dieses Verfahrens ist wiederum die geringe Strahlenbelastung des umgebenden Gewebes, die Erfassung vereinzelt liegender Zellen im Randbereich, die ambulante Behandlungsmöglichkeit und das Vermeiden verstümmelnder chirurgischer Eingriffe.

Beispiel 10

Bauteile technischer Geräte u. a. aus dem medizintechnischen Bereich, die regelmäßig oder potentiell mit prokaryotischen Organismen und Zellen kontaminiert werden, die jedoch steril oder keimarm gehalten werden sollen und nicht einer kurzfristigen, regelmäßigen Keimreduktion unterworfen werden können, wie. Sammelbehälter, Schlauchsysteme, Filteranlagen, Gehäuse für elektronische Bauteile usw. können aus der Vielzahl der oben genannten Matrixmaterialien wie z. B. Kunststoffen bestehen, denen eine inerte Verbindung einer seltenen Erde z. B. Thuliumoxid zugesetzt wird. Auch Werkstücke aus organischen und bioorganischen Verbindungen wie Zellulose, organischen Gelen, Stärke usw. sind vor Besiedelung und Zersetzung durch Prokaryonten schützbar, wenn das feingemahlene inerte Thuliumoxid in der Matrix suspendiert und homogen verteilt und anschließend in die gewünschte Form gebracht wird. Das Werkstück wird anschließend durch Neutronenbeschuß in einem Kernreaktor radioaktiviert. Bei den technischen Werkstücken kann, wenn eine genügende Abschirmung gewährleistet ist, eine deutliche höhere Radioaktivität zum Einsatz kommen als beim Menschen.

Literatur

Ayers DC, Evarts CM, Parkinson JR: The prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by low-dose radiation therapy after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 68:1423-30, 1986.

Borok TL, Bray M, Sinclair I: Role of ionizing irradiation for 393 keloids. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:865-70, 1988.

Gross R, Schölmerich P, Gerok W: Lehrbuch der Inneren Medizin. Thieme, 1989.

Jung EG: Dermatologie, Hippokrates Verlag, 1991.

Wallhäuser K H: Praxis der Sterilisation, Desinfektion und Konservierung. 5.Auflage. Thieme. 1995.

Patentansprüche

1. Thuliumhaltige Mischung bestehend aus einem Matrixmaterial und darin homogen verteiltem Thuliumoxid, die durch Neutronenbehandlung radioaktivierbar ist.
2. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Thuliumoxidanteil von 0,1 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial.
3. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet durch einen Thuliumoxidanteil von 3 bis 6 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial.
4. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 3, gekennzeichnet durch körperverträgliche, für die Anwendung in der klinischen Medizin einsetzbare Kunststoffe als Matrixmaterial.
5. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet durch Polyethylen, Polyamid, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyvinylidenfluorid, Teflon, Silikon oder PMMA mit oder ohne Faseranteil wie Kohle- oder Glasfasern als Matrixmaterial.
6. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Zusatz von Röntgenkontrastmitteln (z. B. BaSO₄).
7. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 6, gekennzeichnet durch mindestens eine weitere radioaktive und/oder radioaktivierbare Komponente mit sich vom Thuliumoxid unterscheidender Halbwertszeit, Strahlungsart und -energie.
8. Verwendung der Mischung nach Anspruch 1 bis 7 als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier.

9. Stents als Endoprothesen, die als Schläuche für den Einsatz in Höhlen bzw. Gangsystemen des Körpers vorgesehen sind, bestehend aus einer Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
10. Stents nach Anspruch 9, welche durch Neutronenbehandlung radioaktiviert sind.
11. Stents nach Anspruch 9, welche nach sterilem Verpacken durch Neutronenbehandlung radioaktiviert wurden.
12. Verwendung der Stents nach Anspruch 9, 10 oder 11 als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier.
13. Verwendung der Stents nach einem der Ansprüche 9 bis 12 als therapeutisches Mittel, um röhrenförmige Hohlorgane durchgängig für Körperflüssigkeit oder Luft zu halten.
14. Radioaktive Materialien gekennzeichnet durch mindestens eine inerte Verbindung der Seltenen Erden, die homogen oder inhomogen in einem Matrixmaterial verteilt ist und durch Neutronenbehandlung radioaktiviert sind.
15. Radioaktive Materialien nach Anspruch 14, gekennzeichnet durch Thuliumoxid als inerte Verbindung der Seltenen Erden.
16. Radioaktive Materialien nach Anspruch 14 und 15, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 0,1 bis 25 % an Verbindungen der seltenen Erden.
17. Radioaktive Materialien nach Anspruch 14 bis 16, gekennzeichnet durch Kunststoffe, Glas, Keramik, Polymere mit und ohne Faseranteil wie Kohle- oder Glasfasern, oder Metalle, Teflon und organische und bioorganische Verbindungen als Matrixmaterial.
18. Radioaktive Materialien nach Anspruch 14 bis 17, gekennzeichnet durch zugesetzte Röntgenkontrastmittel.

- 21 -

19. Radioaktive Materialien nach Anspruch 14 bis 18 gekennzeichnet durch mindestens eine weitere radioaktive Komponente mit sich von der Verbindung der Seltenen Erden unterscheidender Halbwertszeit, Strahlungsart und -energie.
20. Verfahren zur Herstellung der radioaktiven Materialien gemäß Anspruch 14 bis 19, gekennzeichnet durch eine dosierte Neutronenbestrahlung.
21. Verfahren zur Herstellung der radioaktiven Materialien gemäß Anspruch 14 bis 20, gekennzeichnet durch eine Neutronenbestrahlung bis zu einer Radioaktivität von $80 \mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ Materialoberfläche zum Absterben und zur Verhinderung des Wachstums eukariotischen Zellen.
22. Verfahren zur Herstellung der radioaktiven Materialien gemäß Anspruch 14 bis 20, gekennzeichnet durch eine Neutronenbestrahlung bis zu einer Radioaktivität von $20000 \mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ Materialoberfläche zum Absterben und zur Verhinderung des Wachstums prokariotischer Zellen.
23. Anwendung der radioaktiven Materialien nach den Ansprüchen 14 bis 22 als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier.
24. Anwendung der radioaktiven Materialien gemäß Anspruch 14 bis 23 als Medizinprodukte wie Implantate, Endoprothesen, Katheter, Stents, zur gezielten Embolisation von malignen Raumforderungen, zur äußerlichen Anwendung auf der Haut und zur innerlichen Anwendung in der Tumorthherapie, als Bestandteile von künstlichen Herzklappen oder als Plomben im Bereich der Augenheilkunde.
25. Anwendung der radioaktiven Materialien gemäß Anspruch 14 bis 24 zur Herstellung von Anlagenteilen zum Absterben und zur Verhinderung des Wachstums prokariotischer Zellen auf oder in ihnen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.